

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 33/38

A61K 9/00 A61P 13/08

A61P 9/14

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01129507.4

[43] 公开日 2002 年 1 月 2 日

[11] 公开号 CN 1328827A

[22] 申请日 2001.6.22 [21] 申请号 01129507.4

[71] 申请人 朱红军

地址 200000 上海市长宁区法华镇 236 号

共同申请人 朱 璐

[72] 发明人 朱红军

[74] 专利代理机构 北京市广友专利事务所

代理人 张德胜

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶及其工业化生产工艺

[57] 摘要

本发明公开了一种纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶,其含有药学上可接受的附加剂和防集聚广谱抗菌纳米银微粉,该纳米银的粒径为 1~100 纳米,表层为 2~8 纳米的氧化银,核心为元素银。本发明的产品可用于治疗男性前列腺炎和缓解老年男性的器质性前列腺疾病的痛苦,并对人体的内、外痔疮亦具有优异疗效。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权利要求书

1、一种纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其特征在于除含有药学上接受的附加剂外，还含有防集聚广谱抗菌纳米银微粉，该纳米银的粒径为1~100纳米，表层为2~8纳米的氧化银，核心为元素银。

2、如权利要求1所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其特征在于所述的药学上可接受的附加剂包括单体载体、表面活性剂、分散剂和透皮促进剂。

3、如权利要求1、2所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其特征在于所述的药剂配方为（按10公斤凝胶计）：

A、硬脂醇 200 ~600 克， PEG400 2000~8000克，
PEG3350 2000~6000克；

B、纯水 1000~2000毫升， 丙三醇 400~1200毫升，
纳米银微粉 10~30克，月桂醇硫酸钠 20 ~ 50 克。

4、如权利要求1、2所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其特征在于所述的单体载体为天然的或合成的高分子的凝胶材料，较好的是聚乙二醇。

5、如权利要求1、2所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其特征在于所述的表面活性剂为离子表面活性剂和非离子表面活性剂，较好的是月桂醇硫酸钠。

6、如权利要求1、2所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其特征在于所述的分散剂为高分子聚合物类、表面活性剂类和有机酸类分散剂，较好的是月桂醇硫酸钠。

7、如权利要求1、2所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其特征在于所述的透皮促进剂为天然或合成聚合物和合成的弹胶体，较好的是丙三醇。

8、如权利要求1~3所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶的工业化生产工艺，其特征在于按配比量将纯水与丙三醇、月桂醇硫酸钠混合搅拌均匀，加入纳米银微粉并搅拌均匀，在60~70℃加热和搅拌的条件下加入硬脂醇，PEG400、PEG3350，最后混合均质使其均匀，搅拌下冷却至凝固，分装即可。

9、如权利要求1~3所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶的应用，其

01.05.22

特征在于可以作为治疗人体痔疮的药物。

10、如权利要求1~3所述的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶的应用，其特征在于可以通过直肠给药，治疗男性多发病前列腺炎和老年男性器质性前列腺疾病。

纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶及其工业化生产工艺

本发明是关于一种采用纳米银的抗菌药物，更特别的，是关于一种纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶及其工业化生产工艺及其应用。

男性前列腺炎是由于前列腺外包裹一层较厚的脂质层而引起的。因而在应用现有的药物治疗时，其药物有效成份很难穿透此脂质层而到达病灶部位。经现代医学研究发现能到达前列腺病灶部位的有效药物成份仅为使用剂量的1/1000，所以在治疗中的疗效不佳，实属国内外医学界的一个难题。迄今为止，世界上尚无治疗男性前列腺炎的特效药。

本发明的目的之一是提供一种治疗男性前列腺炎的纳米银抗菌消炎凝胶。

本发明的目的之二是提供一种治疗男性前列腺炎的纳米银抗菌消炎凝胶的工业化生产工艺。

本发明的这个以及其它目的将通过下列详细说明和描述来进一步体现和说明。

在本发明中，本发明的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶，其除含有药学上接受的附加剂外，还含有防集聚广谱抗菌纳米银微粉，该纳米银的粒径为1~100纳米，表层为2~8纳米的氧化银，核心为元素银；所述的药学上可接受的附加剂包括单体载体、表面活性剂、分散剂和透皮促进剂等。

在本发明的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶中，所述的药剂配方为（按10公斤凝胶计）：

- | | | | | |
|----|---------|--------------|--------|-------------|
| A、 | 硬脂醇 | 200 ~600 克， | PEG400 | 2000~8000克， |
| | PEG3350 | 2000~6000克； | | |
| B、 | 纯水 | 1000~2000毫升， | 丙三醇 | 400~1200毫升， |
| | 纳米银微粉 | 10~30克， | 月桂醇硫酸钠 | 20 ~ 50 克。 |

在本发明中，所述的单体载体为天然的或合成的高分子的凝胶材料，表面活性剂为离子表面活性剂和非离子表面活性剂，分散剂为高分子聚合物类、表面活性剂类和有机酸类分散剂，透皮促进剂为天然或合成聚合物和合成的弹胶体。

本发明的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶的工业化生产工艺，包括按配

比量将纯水与丙三醇、月桂醇硫酸钠混合搅拌均匀，加入纳米银微粉并搅拌均匀，在60~70℃加热和搅拌的条件下加入硬脂醇，PEG400、PEG3350，最后混合均质使其均匀，搅拌下冷却至凝固，分装即可。

本发明的产品除了用于治疗前列腺炎症外，对老年男性器质性前列腺疾病也能有缓解症状、减少痛苦的效果。此外，本发明的产品具有极为优异的抗菌能力，故此，对人体的内、外痔疮同样有消炎、祛痛的的优异疗效。

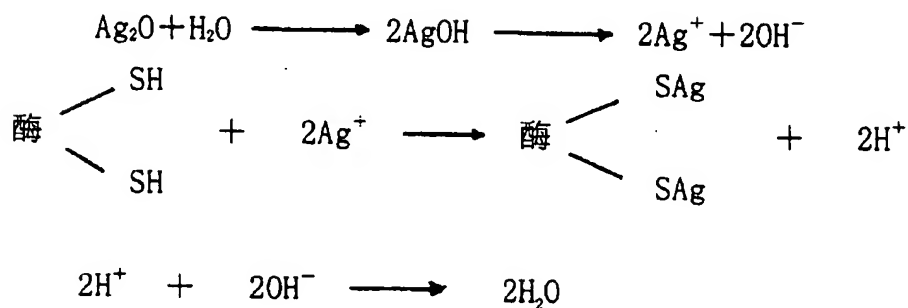
在本发明中，采用本人自己申请的、申请号为01110767.7，名称为防集聚广谱抗菌纳米银微粉所制备的纳米银微粉。

在本发明中采用了本发明人在专利申请号为01110767.7中所述的产品一广谱抗菌纳米银微粉作为本发明前列腺炎抗菌消炎凝胶的药料。此微粉上载有的银质粒子，经扫描隧道电子显微镜检测其粒径为1~100纳米，见附图中的图4（附图中的图1、2、3为未经防集聚技术处理），此种纳米银微粉的抗菌功能显示的优异性能见附表1、2

附表1，由中国人民解放军医学检验中心微生物实验室检测。

附表2，由上海医科大学华山医院细菌室检测。

本发明的抗菌机理如下



由上可见纳米银是通过最经典的抗菌机理，把菌体中赖以生存的酶中的-SH基团置换成-SAg，使酶丧失活性而导致致病菌死亡，且其生成物是酶-2SAg和H₂O，不存在二次致病因素。

综上所述，本发明由于使用了纳米银微粉作为药料，使本发明的产品一纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶具有优异的特殊功能。表现为有非凡的抗菌能力，抗菌谱广，对格兰氏阳性菌、格兰氏阴性菌、真菌、厌氧菌均有明显的抗菌功能。尤其是对耐药性致病菌同样具杀菌能力，并且无毒性，

无过敏性，无刺激性，亲水性—遇水杀菌力更强。所以本发明的产品起效快、疗效好，无毒副作用。本发明的产品可以通过直肠给药。而纳米银的粒径为1~100纳米，由于银质粒子的粒径减小，使处于表面层的原子数迅速增加，导致原配位不足，不饱和键外露增多，原子的表面能增高，所以具有极强的化学活性，加上粒径为纳米级所以这些纳米银具有很好的渗透能力，能穿透人体前列腺外包的脂质层，同时纳米银的优异的杀菌功能，由于这些综合有利因素，所以本发明的纳米银前列腺炎抗菌消炎凝胶较好地解决了前列腺炎的治疗难题。同时对老年男子的器质性前列腺疾病也有缓解患者痛苦的作用，此外对人体的内、外痔疮同样具有优异的治疗功能。

本发明应用了防集聚广谱抗菌纳米银微粉作为药物，其含银量按照美国药典（USP），英国药典（BP）所刊方法测定为0.1—200毫克/克。

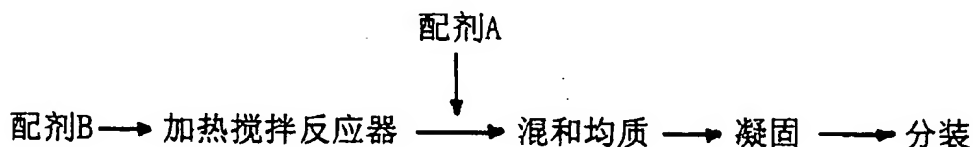
生产工艺中所用辅料计有：

纯水、丙三醇、月桂醇硫酸钠、硬脂醇、聚乙二醇（PEG）等（本工艺中的单体载体为天然和合成高分子凝胶材料，较好的是聚乙二醇（PEG），为市售常规添加剂）。

活性剂为离子表面活性剂和非离子表面活性剂，分散剂为高分子聚合物类，表面活性剂类和有机酸类，活性剂与分散剂较好的是月桂醇硫酸钠，透皮促进剂为天然和合成聚合物，合成弹胶体，较好的是丙三醇。

以上辅剂或添加剂均可以从市场购得，进一步的，也可以采用本行业中常规使用的相类似产品。

本发明的工艺流程



以下通过具体实施例来进一步说明本发明，但实施例仅用于说明并不能限制本发明范围，在本发明中若非特指所有的份、量均为以总重量为基础的重单位，“M”为克分子浓度。

例1：

按申请号为01110767.7，名称为：防集聚广谱抗菌纳米银微粉所制备的纳米银微粉所述的方法制备防集聚广谱抗菌纳米银微粉，该实施例仅用

01.06.22

于说明，不在本专利申请的权利要求保护范围内。

按以下量配制药液（按10公斤载体计）

A、AgNO₃ 0.5M, NH₃·H₂O 0.3M, NaOH 0.1M,

加水至总体积为500升；

B、葡萄糖 4M, HNO₃ 0.1M, 煮沸1~5分钟，冷却后加入乙醇使成10M，体积为50升。

将载体（灯芯草）洗净，加入98%浓度的医用酒精和蒸馏水（二者比例为1:15），将载体浸没，真空提取至载体无有机成分和杂质，提取物供使用。

将10份+1份B（V/V）混匀后放置10~40分钟后即可供浸渍用，放入10公斤处理好的载体（灯芯草）。浸渍后增压均质使药液和载体混合均匀，进入反应釜进行化学和物理处理中还连续地加入分散剂OP-10（在通风条件下和适当搅拌条件下），至灯芯草呈棕黄色，然后经清洗、干燥、粉碎即得本发明的防集聚广谱抗菌纳米银微粉。

例2

以10公斤凝胶量计

配剂：

A：硬脂醇 250克，PEG400 5000克，PEG3350 3000克，

B：纯 水 1200毫升，月桂醇硫酸钠4克，丙三醇 550毫升，

纳米银微粉 20克；

工艺：

将B配剂置入加热搅拌反应器，搅拌均匀并加热至60~65℃后，加入A配剂保持温度并搅拌，使混和均匀，进入混和均质机并保持温度，待混和均质完成时，在搅拌条件下冷却至凝固，分装即可。

例3

以10公斤凝胶量计

配剂：

A：硬脂醇 400克，PEG400 4500克，PEG3350 3000克，

B：纯 水 1700毫升，丙三醇 650毫升，月桂醇硫酸钠 4克，

纳米银微粉 32克；

工艺：

将B配剂置入加热搅拌反应器，搅拌均匀并加热至60~65℃后，加入A

01.06.22

配剂保持温度并搅拌，使混和均匀，进入混和均质机并保持温度，待混和均质完成时，在搅拌条件下冷却至凝固，分装即可。

例4

以10公斤凝胶量计

配剂：

A: 硬脂醇 200克, PEG400 3000克, PEG3350 2500克,
B: 纯水 1100毫升, 丙三醇 450毫升, 月桂醇硫酸钠 4克,
纳米银微粉 12克;

工艺同例3。

例5

以10公斤凝胶量计

配剂：

A: 硬脂醇 600克, PEG400 7500克, PEG3350 5500克,
B: 纯水 1900毫升, 丙三醇 1150毫升, 月桂醇硫酸钠 4克,
纳米银微粉 28克;

工艺同例3。

例6

以10公斤凝胶量计

配剂：

A: 硬脂醇 500克, PEG400 5500克, PEG3350 3500克,
B: 纯水 1600毫升, 丙三醇 850毫升, 月桂醇硫酸钠 4克,
纳米银微粉 25克;

工艺同例3。

表 1

PNSM 与 8 种抗菌药物的抑菌结果

| 菌 名 来 源 | PNSM 与对照菌抑菌直径(mm) | | | | | 抗菌药物 MIC 法药敏结果 | | | | | | | |
|---------------------|-------------------|---------|----------|------|-----|----------------|------|------|------|------|------|------|--|
| | 未接种 | 接种 50 次 | 接种 100 次 | 阴性对照 | 红霉素 | 苯唑西林 | 氟苯西林 | 头孢唑啉 | 头孢呋喃 | 头孢他啶 | 庆大霉素 | 环丙沙星 | |
| √金黄色葡萄球菌 ATCC25923 | 18 | 15 | 15 | 7 | 24 | S | S | S | S | S | S | S | |
| √大肠埃希菌 ATCC25922 | 13 | 13 | 12 | 7 | 10 | | S | S | S | S | S | S | |
| √铜绿假单胞菌 ATCC27853 | 12 | 12 | 12 | 7 | 6 | | | | | | S | S | |
| 产气荚膜梭菌 CMCC(B)64606 | 10 | | | | | | | | | | | | |
| 金黄色葡萄球菌 (MRSA)分泌物 | 17 | 15 | 15 | 7 | 6 | R | R | R | R | R | R | R | |
| 表皮葡萄球菌 (MRSE)分泌物 | 18 | 15 | 16 | 7 | 6 | R | R | R | R | R | R | R | |
| 化脓性链球菌 分泌物 | 9 | 8 | 8 | 7 | 6 | S | S | S | S | S | S | S | |
| 淋病奈瑟菌 分泌物 | 10 | 10 | 10 | 7 | 31 | | S | S | S | S | S | S | |
| 大肠埃希菌 分泌物 | 17 | 14 | 14 | 7 | 6 | | R | R | R | R | R | R | |
| 阴沟肠杆菌 分泌物 | 9 | 8 | 8 | 7 | 11 | | R | R | R | R | R | R | |
| 产气肠杆菌 分泌物 | 14 | 12 | 13 | 7 | 6 | | R | R | R | R | R | R | |
| 铜绿假单胞菌 分泌物 | 15 | 15 | 15 | 7 | 6 | | R | R | R | R | R | R | |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 分泌物 | 14 | 13 | 14 | 7 | 6 | | R | R | R | S | R | S | |
| 鲍曼不动杆菌 分泌物 | 13 | 12 | 12 | 7 | 19 | | R | R | R | S | S | S | |
| 肺炎克雷伯菌 分泌物 | 15 | 14 | 14 | 7 | 6 | | R | R | R | S | R | S | |
| 粘质沙雷菌 分泌物 | 16 | 13 | 14 | 7 | 6 | | R | R | R | R | R | S | |
| 费劳地枸橼酸杆菌 分泌物 | 11 | 10 | 11 | 7 | 6 | | R | R | R | R | R | R | |
| 雷积普罗维登菌 分泌物 | 15 | 13 | 13 | 7 | 6 | | R | R | R | S | R | S | |
| 亲水气单胞菌 分泌物 | 13 | 11 | 13 | 7 | 16 | | R | R | R | S | R | S | |
| 温和气单胞菌 分泌物 | 14 | 12 | 12 | 7 | 17 | | R | I | I | S | R | S | |
| 创伤弧菌 分泌物 | 17 | 15 | 15 | 7 | 6 | | R | R | R | S | I | S | |
| 奇异变形杆菌 分泌物 | 11 | 10 | 10 | 7 | 9 | | R | R | R | S | R | R | |
| 普通变形杆菌 分泌物 | 11 | 9 | 11 | 7 | 6 | | R | R | R | S | R | R | |
| 潘氏变形杆菌 分泌物 | 10 | 9 | 10 | 7 | 6 | | R | R | I | S | R | S | |
| √白色念珠菌 分泌物 | 21 | 20 | 20 | 7 | 6 | | | | | | | | |
| 热带念珠菌 分泌物 | 18 | 17 | 18 | 7 | 6 | | | | | | | | |
| 近平滑念珠菌 分泌物 | 20 | 19 | 20 | 7 | 6 | | | | | | | | |
| 光滑球拟酵母菌 分泌物 | 27 | 26 | 26 | 7 | 6 | | | | | | | | |

注: S:敏感 I:中介 R:耐药

表 2

| 菌株 | 空白 | | AB 织物 | | PNSM | | | |
|-----------|----|----|--------|----|------|----|--------|--------|
| | 织物 | 未洗 | 洗 20 次 | 高压 | 未洗 | 高压 | 洗 20 次 | 洗 50 次 |
| 绿脓杆菌 | - | - | - | - | 15 | 13 | 16 | 16 |
| 金黄色葡萄球菌 | - | - | - | - | 15 | 17 | 15 | 15 |
| 大肠杆菌 | - | - | - | - | 13 | 14 | 18 | 15 |
| MRSA | - | - | - | - | 14 | 14 | 17 | 15 |
| 蜡样杆菌 | - | - | - | 11 | 13 | 13 | 15 | 15 |
| 创伤弧菌 | - | - | - | - | 16 | 16 | 16 | 17 |
| 白色念珠菌 | - | 21 | - | - | 11 | 11 | 11 | 11 |
| B 群溶血性链球菌 | - | - | - | - | 11 | 11 | 12 | 11 |
| 嗜麦芽假单胞菌 | - | - | - | - | 12 | 12 | 15 | 14 |
| 硝酸盐阴性杆菌 | - | - | - | - | 14 | 14 | 13 | 15 |
| 丙型副伤寒沙门氏菌 | - | 12 | - | - | 12 | 14 | 19 | 14 |
| 亚利桑那菌 | - | - | - | - | 14 | 14 | 15 | 14 |
| 枸橼酸杆菌 | - | - | - | - | 14 | 14 | 15 | 13 |
| 肺炎杆菌 | - | - | - | - | 13 | 13 | 17 | 13 |
| 枯草杆菌 | - | - | - | - | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 摩根氏菌 | - | - | - | 10 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 粪产硷杆菌 | - | - | - | - | 14 | 12 | 16 | 16 |
| 斯氏普图菲登氏菌 | - | - | - | - | 12 | 12 | 14 | 13 |
| 阴沟肠杆菌 | - | - | - | - | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 淋球菌 | - | - | - | - | 11 | 11 | 11 | 11 |

以上结果表明PNSM对 20 株细菌均有抑制作用,且对易产生抗药性的细菌,如金黄色葡萄球菌耐药株(MRSA),绿脓杆菌,嗜麦芽假单胞菌及硝酸盐阴性杆菌等均有抑制作用,高压及洗涤 20 次及 50 次后均与未经洗涤一样,对抑菌作用无明显影响,而 AB 织物经洗涤 20 次后,对以上细菌均不能抑制,由此可见, PNSM 的抑菌范围比 AB 织物广泛且不会因为洗涤而影响抑菌效果。



图 1



图 2



图 3

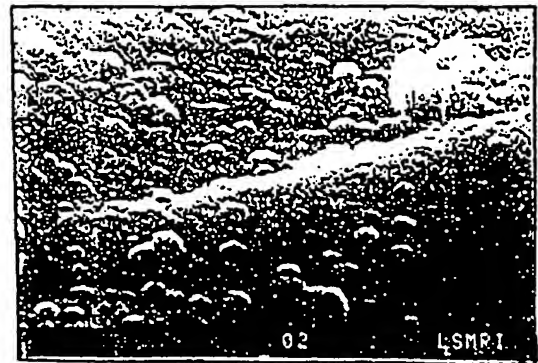


图 4